

仰臥位と腹臥位 CT の重力差による動的評価と CT 値による客観評価を用いた進行食道癌における 新しい大動脈壁浸潤評価法

田中裕美子¹ 白石 治¹ 熊野正士² 曾我部俊介¹ 岩間 密¹
安田 篤¹ 新海政幸¹ 今野元博¹ 今本治彦¹ 村上卓道²
奥野清隆¹ 安田卓司¹

¹近畿大学医学部外科学教室 ²近畿大学医学部放射線医学教室

Novel evaluation criteria for aortic invasion of locally advanced thoracic esophageal cancer by a combination of dynamic assessment of computed tomography using gravitational effect in the supine and prone positions and objective assessment using computed tomography values

Yumiko Tanaka¹, Osamu Shiraishi¹, Seishi Kumano², Shunsuke Sogabe¹,
Mitsuru Iwama¹, Atsushi Yasuda¹, Masayuki Shinkai¹, Motohiro Imano¹,
Haruhiko Imamoto¹, Takamichi Murakami², Kiyotaka Okuno¹ and Takushi Yasuda¹

Department of Surgery, Kindai University Faculty of Medicine¹
Department of Radiology, Kindai University Faculty of Medicine²

抄 録

切除困難な局所進行食道癌 cT4 (大動脈) も化学療法 (ChT)/化学放射線療法 (CRT) の進歩に伴い治癒切除率が向上し, より精度の高い深達度診断が求められている。我々は通常の仰臥位 CT での cT4 診断 (Picus 角 (PA) ≥ 90 度) に加え, 重力差を利用した腹臥位 CT との比較による動的評価法を考案し, その有用性を検討した。対象は初診時仰臥位造影 CT で cT3 以深の食道癌 22 例 (cT3/T4=17/5) 35 測定。全例 ChT/CRT を先行し 18 例で手術を施行。腫瘍-大動脈壁間距離 (T-A D) と PA を仰/腹 CT で測定し, 最終深達度 (fT4=R1,2, fT3.5=R0 and 著明な癒痕化 (+), fT3=R0 and 癒痕化 (-), 非手術例は EUS 所見) と比較した。全 35 測定の平均後縦隔前後径 (下縦隔) は仰/腹の順に 12.3/26.0 mm で, PA < 60 度 (21 測定) の平均 T-A D と PA は 3.0/4.4 mm, 23.2/16 度と腹臥位で距離は延長し角度は縮小した ($p < 0.05$)。治療前 PA ≥ 60 度の 10 例は fT3/T3.5/T4=5/2/3。fT3 は腹臥位で全例 PA は減少し T-A D も 3/5 例で延長, fT3.5 はいずれかが不変, fT4 は両方不変であった。以上より, 仰/腹 CT における T-A D/PA の比較は T3 (両方変化), T3.5 (いずれか不変), T4 (両方不変) を鑑別できる可能性が示唆された。

Key words: 食道癌, 大動脈浸潤, 腹臥位 CT, Picus 角, T4 診断, T-A distance

緒 言

切除困難な局所進行食道癌に対しては, 化学放射線療法 (chemoradiation therapy: CRT)^{1,2} やシス

プラチン (CDDP) と 5-FU による FP 療法³ あるいはそれにドキシソルビシン (ADM) を加えた FAP 療法などのレジメンで化学療法が行われ^{4,5}, down-staging による切除率の向上が図られてきたが,

CRT 後の高い手術合併症率^{6,7}と50%に満たない化学療法の奏効率^{3,5}などの問題から切除率の向上にまでは至っていなかった。しかし近年, FP にドセタキセル (DTX) を加えた高い奏効率 (60~70%) を有する DCF 療法が開発され^{8,9}, 更には Salvage 手術における安全性も大きく改善されたことから¹⁰, 積極的な手術の追加が行われ, 成績の向上が図られてきている^{11,12}。

局所進行食道癌といってもその幅は広く, 確実に隣接臓器に浸潤があり, たとえ術前治療で腫瘍縮小が得られても合併切除なしでは根治切除不可能な definitive cT4 症例から, 直接浸潤はないが隣接臓器に強く接しているため治療効果がなければ剥離困難または剥離面陽性が予想される, 臨床的には T4 だが手術及び病理所見上は T3 とされる borderline resectable tumor の症例, そして隣接臓器浸潤はなく術前治療がなくても根治切除可能な明らかな T3 症例まで含まれる。実際, 治療前には切除不可能とされた cT4 症例も術前治療で著効が得られ切除が可能となることは少なくないが, 現状ではこれらの borderline resectable tumor を明確に分ける診断基準は確立されていない。局所進行食道癌に対する治療の標準化に向けた臨床試験を企画しても常に対象症例の診断基準の曖昧さが問題で客観的に結果を評価できないなど, 局所進行例に対する深達度診断における正確性と客観性の向上は急務の課題である。

食道癌による浸潤で切除不能とされる臓器は, 主に気管・気管支と大動脈が挙げられる。気道系に対する cT4 診断に関しては, 現在までの報告で信頼性の高い基準はなく, 腫瘍の主座と気管・気管支との軸の一致性やその接触幅や圧排の有無, 気管支鏡所見などから総合的かつ主観的に診断されてきた。一方, 大動脈に関しては Picus 等が報告した computed tomography (CT) の体軸断画像における大動脈中心と腫瘍—大動脈壁接触部の辺縁がなす角度 ≥ 90 度をもって cT4 (大動脈) とするという診断が唯一の信頼性の高い客観的基準として広く用いられてきた¹³。しかし, この正診率も Picus 等は80%と報告しているが¹³, 実際に大動脈を合併切除し, 病理学的に浸潤の有無を検索した嶋津らの報告では Picus 角 ≥ 90 度で大動脈への浸潤を認めた真の T4 症例は40%に過ぎなかったとしており¹⁴, 未だ信頼性の高い診断法は大動脈浸潤に対しても確立されていないのが現状である。そこでまずは今回, Picus 角という一定の診断基準のある大動脈壁に対する深達度診断において, より正確かつ客観的で切除の可否を視野に入れた cT4 (大動脈) 疑症例の細分化診断の可能性に

ついて検討することとした。

cT4 (大動脈) 診断は, 基本的には通常 CT の体軸断面において腫瘍と大動脈壁との間の低吸収域を示す脂肪層の有無で主観的に判断される。この指標における客観的な評価法としては, Tsujimoto 等が報告している腫瘍—大動脈壁間の連続する CT 値の変化による評価が有用と思われる¹⁵。これは腫瘍—大動脈間の連続する CT 値の中で, 腫瘍の平均 CT 値より低い CT 値を示す距離を T-A distance として介在する脂肪層の有無を評価する方法で, T4 の診断基準を T-A distance < 1.3 mm とすると, 感度, 特異度, 精度は87.5%, 91.4%, 91.1%と良好であったと報告している¹⁵。しかし, その陽性適中率は46.7%と低く, T4 診断精度としては満足のいくものではないと考える。そこで精度向上のため, 我々は重力を利用して腫瘍と大動脈壁間の幅や接触角の動的な変化を評価することを考案した。通常 CT は仰臥位で撮影されるが, 腹臥位撮影で最大吸気を行うと胸郭, 特に中下縦隔は大きく開大する。その時, 椎体に固定されている大動脈以外の臓器は腫瘍を含め重力で腹側に移動し, 腫瘍は大動脈への浸潤固定がなければ腫瘍—大動脈間の距離は仰臥位に比しより開き, T4 と non-T4 の鑑別がより明瞭になると考える¹⁶ (図1)。腹臥位 CT の有用性に関しては唯一 Wayman 等の研究があるが, 仰臥位 CT で cT4 (大動脈) と診断された39人中12人 (31%) が腹臥位 CT で downstaging し, 実際の偽陽性症例も26%から8% ($p=0.04$) に減少したと報告している¹⁷。我々は仰臥位や腹臥位 CT の個別の評価ではなく, 両者の差, つまり重力による腫瘍の移動の幅から腫瘍の大動脈壁に対する固定の程度を動的に評価することが重要であり, それにより cT4 (大動脈) 診断の精度の向上と細分化診断が可能になると考えた。そして, この腫瘍—大動脈壁間の移動の幅を, Tsujimoto 等の CT 値を用いた T-A distance の変化として評価することによって診断精度の向上と共に客観性の向上も図れると考える。

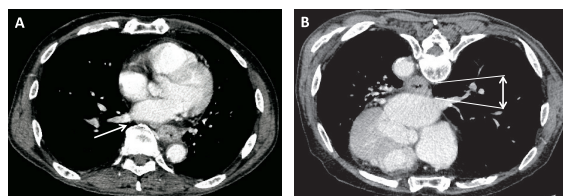


図1 仰臥位 CT と腹臥位 CT の比較
同一症例における造影 CT における下肺静脈レベルの体軸断面。A: 仰臥位撮影。後縦隔前後径はほとんどない(→)。B: 腹臥位撮影。後縦隔前後径 (↔) の開大を認める。

以上より、今回我々の考案した仰臥位と腹臥位 CT における Picus 角および T-A distance の比較に基づいた局所進行食道癌に対する大動脈壁深達度の新しい診断方法について切除可能な T3, borderline resectable tumor および真の T4 診断の鑑別精度の向上に対する有用性について検討した。

対象と方法

対象症例

2014年8月から2015年6月までの間で近畿大学医学部附属病院上部消化管外科を受診した外科初診の食道癌84症例のうち、根治的または術前 CRT の適応で近隣の放射線照射可能施設に至急で紹介した症例 (2015年11月より当院の放射線照射設備の入替えて胸部食道癌に対する CRT は休止したため) および Stage IV で腫瘍内科紹介となった症例や栄養不良で近医入院となった症例を除く60例を対象とした。本研究の患者適格条件は、(1)初診時の仰臥位造影 CT にて壁深達度が cT3 以上 (AJCC-UICC TNM 分類第7版¹⁸) を疑う胸部食道癌、(2)組織学的に診断が得られた初発食道癌、(3)20歳以上80歳以下、(4) Performance status (PS) が Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の基準にて 0~2 である、(5)仰臥位、腹臥位が可能、(6)造影剤の使用が可能な臓器機能、特に腎機能を有する (クレアチニン 1.5 mg/dl 未満)、(7) Ejection fraction $\geq 40\%$ 、(8)ヨード造影剤の副作用歴がない、(9)ヨード過敏症がない、(10)妊娠中もしくは妊娠の可能性がない、(11)喘息がない、(12)埋め込み型心臓除細動器をもたない、(13)病名告知を受けた本人により文書で同意が得られている、の以上である。重篤な併存疾患を有するあるいは主治医が不相当と認めた症例は除外とした。また、当院では近隣の医療施設で術前または導入治療後に手術または追加治療目的で紹介される症例も少なくなく、術前/導入治療後の症例に関しても治療前画像をもとに当院で cT3 以上と診断された症例は深達度診断に及ぼす前治療の影響を評価するために対象症例として登録した。その結果、22例が本研究の対象症例として登録された。進行度診断は上部消化管内視鏡検査 (GIF)、頸部・胸部・腹部造影 CT 検査と F¹⁸-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) で評価し、JCC-UICC TNM 分類第7版に基づいて行った¹⁸。全例対象症例は Stage II/III 以上の進行癌症例であり、術前治療施行後に治療効果判定と術前評価として同様の検査を術前2週間以内に行い評価した。

研究計画

前記の患者適格条件を満たした患者に対して腹臥

位造影 CT 検査と超音波内視鏡検査 (Endoscopic ultrasonography: EUS) を追加して評価した。術前治療を行った症例に関しては治療終了後の術前に通常の治療効果判定の GIF、仰臥位造影 CT および FDG-PET に加えて腹臥位造影 CT と EUS による評価を加えて行った。評価法は、仰臥位と腹臥位造影 CT について以下の項目を検討し、手術症例では手術または病理所見を参考に、非手術症例では初診時治療前の EUS 診断をもって最終深達度診断 (別項参照) を決定し比較、評価を行った。

仰臥位-腹臥位 CT 画像の比較における測定項目

- ・後縦隔前後径
- ・腫瘍-大動脈壁間の距離 (T-A distance)
- ・腫瘍-大動脈の接触角 (Picus 角)

主要評価項目は、仰臥位-腹臥位 CT における T-A distance の差と T4 診断精度で、副次評価項目は仰臥位-腹臥位 CT における Picus 角の差と T4 診断精度とした。また、前記に加え T3~T4 の細分化診断の可能性およびその診断基準の確立も目指して検討した。本研究は探索的な前向き試験で、近畿大学医学部倫理委員会の承認の下に行い (No. 26-138, UMIN 000016332)、腹臥位造影 CT と EUS 検査については研究の目的とその必要性を説明の上、書面にて同意を得た後に行った。

造影 CT 検査

64列 MDCT (Discovery 750HD, General Electric Company, Connecticut, USA) を用い、ヨード造影剤 510 mgI/kg を 30秒で注入した。注入開始後 80秒から撮影を開始した。撮影条件はスライス厚 0.625 mm \times 64, ヘリカルピッチ 1.375, 120 kV, 再構成画像スライス 1.25 mm, 管電流は可変で、noise index は 11で行った。撮影範囲は下顎から骨盤底までとした。まずは初診時進行度診断として仰臥位で撮影した。放射線医の読影所見と 2名以上の 8年以上の経験を有する食道外科医により cT3 以上と診断され、患者適格条件を満たした症例は仰臥位撮影から 2週間以内に腹臥位にて仰臥位と同条件で撮影を行った。また、術前治療施行後にも治療効果判定と術前評価として手術前 2週間以内に仰臥位および腹臥位撮影を造影剤の wash out を確実にして正確な CT 値の評価のために異なる日時に分けて行った。

超音波内視鏡検査 (EUS)

前処置は通常の上部消化管内視鏡検査と同様に蠕動を抑え、誤嚥を防ぐ目的で臭化ブチルスコポリミン 20 mg またはグルカゴン 1 mg を筋注し、ミタゾラム 3 mg とプロポフォール 30 mg の静注による鎮静下で施行した。コンベックス型 EUS 専用機

(Olympus GF-UCT260, Tokyo, Japan) を用いて脱気水バルーン圧迫法で行った。患者適格条件を満たした症例は仰臥位 CT 検査から 2 週間以内に検査して腫瘍深達度を評価した。また、術前治療施行後にも治療効果判定と術前評価として手術前 2 週間以内に検査を施行し、同様に評価した。

術前治療

初診時に施行した GIF, 仰臥位造影 CT, FDG-PET による進行度診断において腫瘍深達度が cT3 と診断された症例には術前化学療法を, cT4 と診断された症例には術前あるいは根治 CRT を施行した。術前化学療法は, CDDP 70 mg/m² day1, DTX 70 mg/m² day1, 5-FU 700 mg/m² day1-5 のレジメンの DCF 療法を基本 2 コース施行⁸, 術前あるいは根治 CRT は CDDP 70 mg/m² day1, 29, 5-FU 700 mg/m² day1-4, 29-32 の化学療法に同時併用で放射線照射を総線量 50~60 Gy (1 日 1 回 2Gy を 25~30 回, day1 開始) で行うプロトコールとした¹²。

治療効果判定

日本食道癌取り扱い規約第10版に従って¹⁹, complete response (CR): 全ての標的病変が腫瘍による二次的变化を含めて消失した場合, partial response (PR): 標的病変の長径和が, 治療前の長径和に比し 30% 以上小さくなった場合, progression disease (PD): 標的病変の長径和が, 治療開始以降に記録された最小の長径和に比して 20% 以上大きくなった場合, stable disease (SD): RP に該当する腫瘍縮小や PD に該当する腫瘍増大を認めない場合と規定した。食道病変は非標的病変として内視鏡により効果判定し, 完全消失の CR と明らかな増大の PD 以外は Incomplete response/stable disease (IR/SD) として総合判定した。

手術治療

手術は術前治療終了後, 術前化学療法症例では 3~5 週以内に, 導入 CRT の著効例は 4~6 週以内に施行した。基本術式は右小開胸胸腔鏡補助下食道亜全摘+胸骨後胃管再建による頸部吻合とした。リンパ節郭清は, 頸部傍食道リンパ節 (LN) を含む縦隔及び上腹部 (腹腔動脈根部まで) の LN 郭清で, 鎖骨上 LN 転移陽性例および胸部上部食道癌または上縦隔 LN 転移症例については両側の頸部郭清を含む 3 領域 LN 郭清を施行した。

造影 CT 画像解析

画像解析は全て Zio workstation (Ziosoft Inc. Tokyo, Japan) を用いて行った。いずれの解析も体軸断面を用い, 仰臥位および腹臥位画像各々で評価して検討した。後縦隔前後径は, 上縦隔では大動脈弓の中央, 中縦隔では気管分岐部, 下縦隔では下肺

静脈の中央の断面の高さの 3 か所で, それぞれ胸椎の正中前面と大動脈弓, 気管分岐部, 左房の後壁正中とを結ぶ直線距離を測定して比較した (図 1)。T-A distance に関しては, より正確に測定するために Tsujimoto 等の方法を以下の様に一部修正して測定した。論文では腫瘍全体の CT 値を基準としていたが, これでは大動脈壁の幅が距離に含まれる上, 大動脈に接する腫瘍部に壊死を認める症例では同部が腫瘍全体の CT 値より低くなるため, 実際より T-A distance は大きくなると考えられる。そこで我々は測定する基準の CT 値を大動脈側は大動脈壁の平均 CT 値, 腫瘍側は大動脈壁に接する腫瘍辺縁に設定した大きさ約 100 mm² の ROI (region of interest) の CT 値を腫瘍の平均 CT 値とし, 腫瘍と大動脈間の連続する CT 値の中で大動脈壁の CT 値及び腫瘍の辺縁近傍の平均 CT 値より低い CT 値を示す間の距離を T-A distance として評価した (図 2)。Picus 角は腫瘍と大動脈壁が介在する脂肪層がなく直接接触していると判断する左右の辺縁の点と大動脈の中心とを結ぶ 2 辺で囲まれた間の角度とし

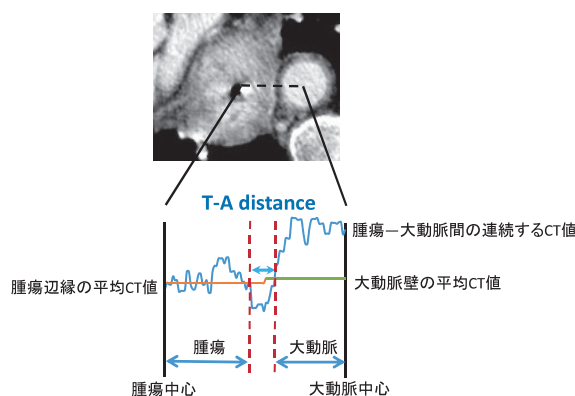


図 2 腫瘍—大動脈間の連続する CT 値と T-A distance の関係

T-A distance は腫瘍と大動脈間の連続する CT 値の中で大動脈側は大動脈壁の平均 CT 値, 腫瘍側は腫瘍の辺縁近傍の平均 CT 値より低い CT 値を示す距離と定義した。

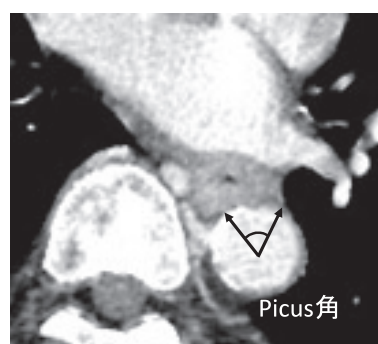


図 3 Picus 角

(図3)¹³、患者情報を排除した画像情報のみを用いて8年以上の経験を有する食道外科医2名によって判定して測定した。

最終深達度診断

手術症例に関しては、術中の腫瘍—大動脈壁間の線維化所見または病理学的所見を参考に初診時の深達度診断を判定した。fT4は隣接臓器に浸潤があり、たとえ術前治療で腫瘍縮小が得られても合併切除なしでは根治切除不可能な状態であり、最終深達度診断T4は姑息切除となったR2切除症例または病理所見で腫瘍剝離面：RM陽性のR1切除症例とした。borderline resectable tumorは直接浸潤はないが隣接臓器に強く接しているため治療効果がなければ剝離面陽性が予想される状態であり、R0切除症例の中で病理学的に腫瘍剝離面に癌細胞を認めないが壁深部から剝離面にかけて強い線維化があり、術中所見でも腫瘍と大動脈壁間に強い線維化を認めて大動脈の血管鞘が不明瞭であった症例とした。今回これらの最終深達度を便宜上fT3.5と規定した。fT3は隣接臓器浸潤がなく切除可能な状態であり、病理所見で外膜面に強い線維化を特に認めず、腫瘍と大動脈壁間にも線維化がなく、大動脈の血管鞘も確認できた症例を最終深達度T3と診断した。非手術例は病理所見が得られないため、EUSによる診断を最終診断とした。

統計学的解析

全ての統計学的解析は統計処理ソフトウェア JMP11 (SAS Institute Inc. North Carolina, USA) を使用し、2群間の比較は student t 検定を用いて解析した。いずれの検定においても p 値 < 0.05 を統計学的有意差ありと判定した。

結 果

患者背景

表1に対象患者22症例の患者背景因子を示す。平均年齢は66.5歳で、男性が73%、Ltが64%、組織型は91%が squamous cell carcinoma (SCC) で、初回進行度診断における腫瘍深達度は cT3/T4=17/5例であった。初回治療は18例(82%)が術前治療として化学療法が行われ、残りの4例(18%)はCRTが行われた。術前化学療法の18例に対して手術治療が追加されたが、全例R0切除が可能であった。T3の細分化診断を加えた最終深達度は fT3/T3.5/T4=15/4/3例であった。

22例中、術前/導入治療前に評価できたのでは、担当医との連携不十分で腹臥位 CT の前に治療が始まった2例と他院で前治療後に当院へ紹介された4例を除く16例であった。治療前腫瘍深達度は cT3/

T4=11/5例で、Picus角 < 60 度は6例、 ≥ 60 度は10例で、4例に根治CRT、12例に術前化学療法+手術が行われた。最終深達度は fT3/T3.5/T4=9/4/3例であった。手術が行われた12例は病理所見を参考に最終深達度を決定した。手術を行わなかった4例はEUSで最終深達度を評価し、3例はfT4であった。残りの1例はCRTでCRとなり年齢やPS、本人の希望にて手術とならなかった症例でEUSをもとにした初診時の最終深達度はfT3であった。

術前/導入治療後に評価できたのは、現在治療中の1例を除く21例中、検査拒否の1例と腫瘍の進行で全身状態の悪化した1例を除く19例であった。治療前深達度は cT3/T4=16/3例で、Picus角は治療効果により15例が < 60 度を呈し、 ≥ 60 度であったのは4例であった。根治CRTで非手術の2例を除く17例に術前化学療法+手術が行われ、最終深達度は fT3/T3.5/T4=14/4/1であった。手術が行われた17例は病理所見を参考に最終深達度を決定した。手術を行わなかった2例はEUSで最終深達度を評価し、1例はfT4であった。残りの1例は上記のCRとなった症例でEUSをもとにした初診時の最終深達度はfT3であった。

<検討1：腹臥位造影CTの有用性>

腹臥位CTにおいて重力が縦隔に及ぼす影響を仰臥位CTと比較して検討した。

後縦隔前後径

初めに腹臥位撮影で気道系と心臓が重力により仰臥位撮影に比べ更に腹側に移動して後縦隔前後径が開大するか、全35測定の画像で検討した。後縦隔前後径は全例で腹臥位において仰臥位よりも開大を認め、平均径でも、仰臥位/腹臥位の順に上縦隔では11.7 mm/21.9 mm ($p < 0.001$)、中縦隔では12.2 mm/23.4 mm ($p < 0.001$)、下縦隔では12.3 mm/26.0 mm ($p < 0.001$)と全ての部位において腹臥位で有意な開大を認めた(図4)。

T-A distance

Picus等の報告でもPicus角 < 60 度ではT4は1例もなかったとしており、実臨床においてもまずT4は否定的と考えられる¹³。以上より、腫瘍の大動脈壁に対する浸潤あるいは癒痕による固定が確実に排除できるPicus角 < 60 度の21測定において腫瘍—大動脈間の距離が腹臥位で広がるかどうかを検討した。21測定中18測定で腹臥位においてT-A distanceの延長を認め、平均T-A distanceは仰臥位：3.0 mmに対し腹臥位：4.4 mmと有意に腹臥位で距離の延長を認めた($p = 0.001$)(図5)。

Picus角

同様の理由でPicus角 < 60 度の21測定において

表1 患者背景

背景因子	全症例	術前/導入治療前	術前/導入治療後
症例数/測定数	22	16	19
年齢(歳)平均(range)	66.5(43-75)	66.1(43-75)	65.9(43-72)
性別			
男性	16	11	14
女性	6	5	5
部位			
Mt	8	6	6
Lt	14	10	13
組織型			
SCC	20	14	17
adenocarcinoma	1	1	1
mucoepidermoid carcinoma	1	1	1
治療前深達度			
cT3	17	11	16
cT4	5	5	3
Picus角(度)平均(range)		64.2(0-163)	30.8(0-105)
<60度		6	15
≥60度		10	4
術前/導入治療			
NAC(+手術)	18	12	17
CRT	4	4	2
手術or非手術			
手術	18	12	17
非手術(CRT)	4	4	2
手術症例の癌達残度			
R0	18	12	17
R1・R2	0	0	0
最終深達度診断			
fT3	15	9	14
fT3.5	4	4	4
fT4	3	3	1

Mt and Lt : middle and lower thoracic esophagus, SCC : squamous cell carcinoma, NAC : neoadjuvant chemotherapy, CRT : chemoradiation therapy, R0 : no residual tumor, R1 and R2 : microscopic and macroscopic residual tumor

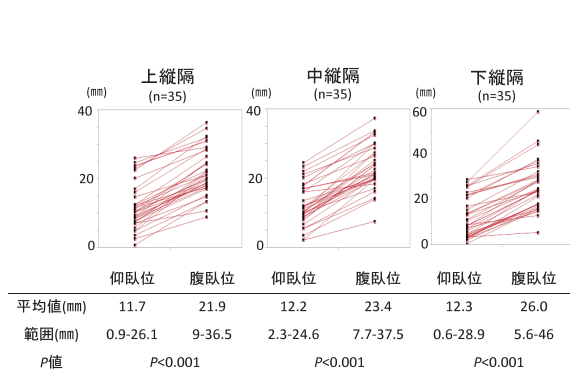


図4 仰臥位と腹臥位CTにおける後縦隔前後径の比較

全てのレベルにおいて腹臥位で距離が延長し、前後径は開大した ($p < 0.001$)。

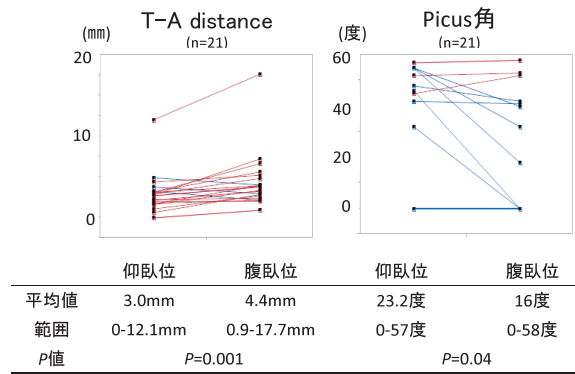


図5 Picus角<60度の症例における仰臥位と腹臥位CTのT-A distanceとPicus角の比較

T-A distanceは腹臥位で距離の延長を認め ($p = 0.001$)、Picus角は腹臥位で角度が縮小した ($p = 0.04$)。

Picus 角が腹臥位で縮小するか検討した。21測定中18測定で腹臥位において Picus 角の減少を認め、平均 Picus 角は仰臥位：23.2度に対し腹臥位：16度と有意に腹臥位において減少した ($p=0.04$) (図5)。
 <検討2：cT3以上の深達度診断の精度向上>

実際に cT3以上の症例で腹臥位 CT を加えることで深達度診断の精度が向上するか、術前/導入治療前に評価可能で、かつ Picus 角 ≥ 60 度以上であった10症例で検討した(表2)。この10例の最終深達度診断は fT3/T3.5/T4=5/2/3例であった。fT3の5例は全て腹臥位 CT で10度~35度の Picus 角の縮小を認め、また腹臥位 CT では全例 Picus 角 < 90 度であった。一方、T-A distance は3例で腹臥位 CT において延長し(図6A)、残りの2例は逆に1mm程度の縮小を認めた。fT3.5の2例に関しては、1例は腹臥位で Picus 角の縮小を認めたが T-A distance はほとんど変化せず、残りの1例は逆に腹臥位で Picus 角は変化しなかったが T-A distance は延長を認め(図6B)、仰臥位—腹臥位 CT 間で Picus 角と T-A distance のいずれかが変化しなかった。fT4の3例は、全例腹臥位 CT でも Picus 角は90度を超えており、仰臥位と腹臥位でもその角度に変化を認めなかった。そのうえ、T-A distance に関しても距離0と腫瘍と大動脈壁との間に CT 値の低い脂肪層の介在は認められず、腹臥位 CT でもそれは同様であり、fT4症例は仰臥位—腹臥位 CT 間で Picus 角および T-A distance のいずれも変化しなかった(図6C)。

<検討3：術前/導入療法の前深達度診断に及ぼす影響>

治療前後での評価が可能で、かつ最終深達度診断 fT4であった3例を除く11例で、治療後の仰臥位/腹臥位における変化と fT 診断とを比較検討した。

fT3の8症例は、治療後の仰臥位 CT で Picus

角=0度、つまり治療効果で腫瘍と大動脈の接触が消失した4例を除く4例中3例で腹臥位にて Picus 角は大きく縮小したが、1例は僅か1度の縮小にとどまった(表3)。T-A distance に関しては、仰臥位 CT では2mm以下が2例認めただけに対し、腹臥位 CT では全例が2mm以上の距離の開きを呈し、仰臥位/腹臥位比較では CR(症例4)と SD(症例5)の2例を除く全例で腹臥位において距離の延長を認めた。

fT3.5の3症例は、腹臥位 CT における Picus 角は治療前後の比較でも大きな差はなく、治療後においても全例で仰臥位/腹臥位 CT 共に著明な変化を認めなかった(表4)。T-A distance については、仰臥位 CT では2例が治療前に0mmで cT4 偽陽性とされたが、腹臥位 CT では全例治療前後共にほぼ1mm以上の距離を認めた。ただ、治療前後の比較ではほとんど変化は認められなかった。また、治療後の仰臥位/腹臥位 CT の比較では、症例3の1例以外はほぼ差を認めなかった。

考 察

今回我々は食道癌の大動脈壁に対する深達度診断の精度向上を図ることを目的に新たな診断法：腹臥位造影 CT を導入し、仰臥位—腹臥位画像の比較による腫瘍と大動脈との位置関係および接触度の動的な変化を評価することでより正確な cT4 (大動脈) 診断と cT3 およびいわゆる cT3.5の細分化診断が可能か否か、その有用性について検討した。

食道癌における cT4 診断は、わが国では GIF 所見を参考にしながら仰臥位造影 CT 画像を基に行われるが、欧米では EUS による深達度診断に対する信頼度が高く、通常 EUS 診断に基づいて行われる。確かにその精度は造影 CT の68%に対し EUS は80%と、EUSの方が優れていると報告されている²⁰。

表2 術前/導入療法前で Picus 角 ≥ 60 度の10症例

	性別	年齢	Picus 角 (仰臥位)	Picus 角 (腹臥位)	Picus 角の差 (腹臥位-仰臥位)	T-A distance (仰臥位)	T-A distance (腹臥位)	T-A distance の差 (腹臥位-仰臥位)	最終深達度診断
1	M	64	85	50	-35	5.3	4.2	-1.1	T3
2	M	71	61	34	-27	1.3	3.2	1.9	T3
3	M	69	92	76	-16	3.1	4.1	1.0	T3
4	M	72	67	56	-11	2.1	1.1	-1.0	T3
5	M	71	67	57	-10	1.3	2.9	1.6	T3
6	F	64	96	72	-24	3.4	3.9	0.5	T3.5
7	F	71	68	67	-1	0	1.2	1.2	T3.5
8	F	75	163	160	-3	0	0	0	T4
9	M	64	155	156	1	0	0	0	T4
10	F	43	119	117	-2	2.8	2.2	-0.6	T4

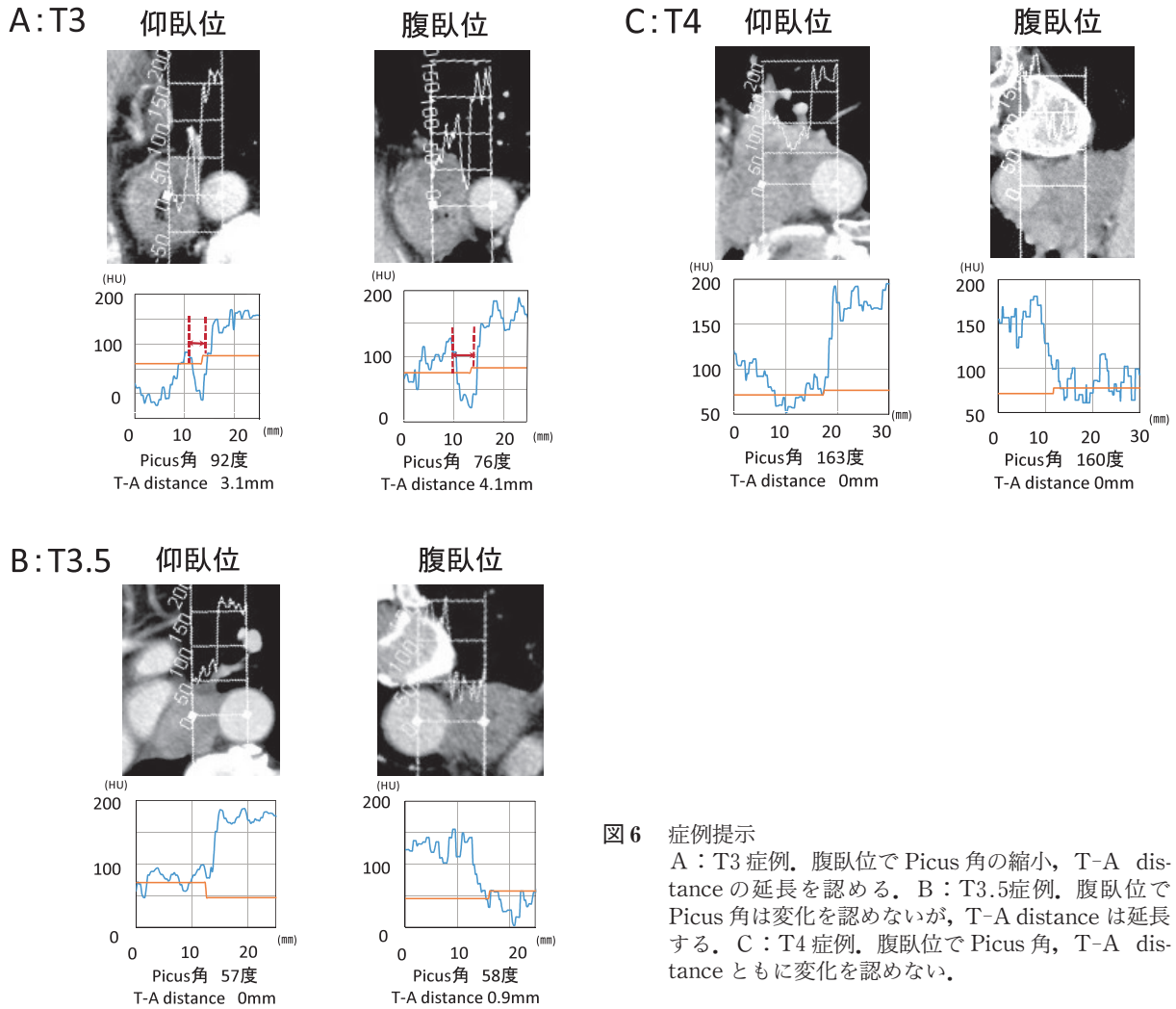


図6 症例提示
 A : T3 症例. 腹臥位で Picus 角の縮小, T-A distance の延長を認める. B : T3.5 症例. 腹臥位で Picus 角は変化を認めないが, T-A distance は延長する. C : T4 症例. 腹臥位で Picus 角, T-A distance ともに変化を認めない.

表3 術前/導入療法前後における T3 の 8 症例

性別	年齢	化学療法	Picus 角 (仰臥位)	Picus 角 (腹臥位)	Picus 角の差 (腹臥位-仰臥位)	T-A distance (仰臥位)	T-A distance (腹臥位)	T-A distance の差 (腹臥位-仰臥位)	治療効果判定	
1	M	69	前	92	76	-16	3.1	4.1	1.0	PR
			後	55	18	-37	1.6	3.4	1.8	
2	M	64	前	85	50	-35	5.3	4.2	-1.1	PR
			後	55	40	-15	3.1	4.0	0.9	
3	M	67	前	67	56	-11	2.1	1.1	-1.0	PR
			後	0	0	0	2.2	3.3	1.1	
4	M	71	前	61	34	-27	1.3	3.2	1.9	CR
			後	0	0	0	3.3	2.2	-1.1	
5	M	66	前	55	32	-23	2.7	3.9	1.2	SD
			後	32	0	-32	3.8	3.0	-0.8	
6	F	57	前	52	53	1	4.9	4.0	-0.9	PR
			後	0	0	0	12.1	17.7	5.6	
7	M	71	前	45	52	7	2.3	2.4	0.1	PR
			後	42	41	-1	0.7	2.9	2.2	
8	M	66	前	0	0	0	4.4	5.2	0.8	SD
			後	0	0	0	2.9	4.9	2.0	

RP : partial response, CR : complete response, SD : stable disease

表4 術前/導入療法前後における T3.5 の 3 症例

症例	性別	年齢	化学療法	Picus 角	Picus 角	Picus 角の差	T-A distance	T-A distance	T-A distance の差	治療効果判定
				(仰臥位)	(腹臥位)	(腹臥位-仰臥位)	(仰臥位)	(腹臥位)	(腹臥位-仰臥位)	
1	F	64	前	96	72	-24	3.4	3.9	0.5	PR
				78	75	-3	2.7	3.2	0.5	
2	F	71	前	68	67	-1	0	1.2	1.2	PR
				60	63	3	1.5	1.3	-0.2	
3	M	67	前	57	58	1	0	0.9	0.9	PR
				65	65	0	3.7	1.9	-1.8	

RP : partial response

しかし、EUS は腫瘍による狭窄のためプローベの挿入ができず、検査自体が不可能な場合が26~29%の症例で認められるなど全例で評価可能な診断法ではなく^{21,22}、しかも施行者の熟練度によって結果が左右されることもある侵襲的な検査である。一方、CT は全例で検査施行および評価が確実に可能で、施行者によらずその再現性も高く、近年解像度は飛躍的に向上し、画像情報も断続的な断面情報から連続した3次元情報となり1 mm スライス幅での画像解析も可能となってきたことから極めて客観性の高い検査と考える^{23,24}。その意味では CT は一般化に適した診断 modality であり、その診断精度の向上が図れば実臨床においてより深達度に応じた適切な治療選択および手術適応が可能となる。また、一定の診断基準が確立されれば局所進行食道癌を対象にした臨床試験で至適治療を検討することも可能になる等その有用性は高く、造影 CT に基づいた深達度診断の精度向上の意義は極めて大きいと考える。

精度向上のための工夫として我々が考えたのが、腹臥位撮影における重力の利用と T4 診断に欠かせない腫瘍と隣接臓器の間に介在する脂肪層の有無の CT 値による評価である。近年食道癌に対する胸腔鏡下手術も腹臥位で行う施設が増えてきている。その理由の一つが重力を利用した術野展開で、特に大動脈からの食道の剝離においてその効果は顕著であり、当然 CT においても腹臥位にすることで同様の効果が得られると考えられる。しかし、これまでに実際測定して証明したという報告はない。そこで検討1において腹臥位で我々が想定した通り、大動脈が後縦隔に固定されたままで食道が重力により気管、心臓と共に腹側へ移動するか否かを検討した。まずは、気管、心臓の重力による移動で後縦隔前後径が開大するかを比較した。上・中・下縦隔全てで仰臥位に比し腹臥位では後縦隔前後径が全例開大し、特に下縦隔においては平均12.3 mm から26.0 mm と2倍以上に拡がるのが明らかとなった。それらを踏まえると、腫瘍—大動脈壁間の距離も仰臥

位に比し腹臥位で開くはずであり、T-A distance と Picus 角の変化を調べた。腫瘍と大動脈との線維化または浸潤固定がまず否定される Picus 角<60度の21例で検討した。いずれも21例中18例(86%)の症例で距離は拡がり($p<0.001$)、それに伴って接触角である Picus 角も減少した($p<0.04$)。以上より、CT 検査を腹臥位で撮影することで重力によって気管、心臓は腹側へ移動し、後縦隔前後径は開大すると共に食道も大動脈と固定される要因がなければ重力の影響で大動脈から離れて腹側へ移動するという事実が初めて明らかとなった。

この事実を受けて我々が更に考えたことは、体位による重力の違いを利用して腫瘍と大動脈との位置関係のずれ、つまりこの動的な変化を評価することで更に精度の向上を図るというものである。T4(大動脈)診断は、腫瘍と大動脈壁が直接接して介在層が消失している状況をただ接触しているだけで剝離可能か、浸潤固定されて剝離困難または不可能なのかを鑑別するものである。それは机の上に置かれた物を見ただけで固定されているか否か判断するようなものであり、正確な判断には用手的あるいは重力の方向を変えてその動的な変化に関する情報を確認する必要がある。つまり、仰臥位 CT だけでは勿論、腹臥位 CT だけでも一方向の画像だけでは腫瘍と大動脈壁が密に接している場合には鑑別できないのは当然であり、重力の方向が異なる仰臥位と腹臥位での CT 画像を比較して腫瘍の大動脈壁に対する動き、動的評価を行うことでより精度は高まり、特に大動脈壁との固定が全くない T3 腫瘍と半固定気味の T3.5以上の腫瘍との鑑別が可能になるのではないかと考えた。

初診時の仰臥位 CT 画像で Picus 角 ≥ 60 度かつ未治療の局所進行 T3 食道癌10例で仰臥位—腹臥位 CT での体位による測定値の差を評価することの有用性を検討した。T3 の5例中3例で T-A distance は腹臥位にて延長したが、2例は逆に約1 mm 程度ではあるが短縮した。この2例は仰臥位での T-A

distance が5.3 mm と2.1 mm であり、明らかにこの時点で腫瘍と大動脈壁間に介在する脂肪層の存在が示唆されていることからこの時点で少なくとも T4 は確実に否定して除外すべきと考える。また、後者の後縦隔前後径は仰臥位3.6 mm と平均の12.3 mm と比べても非常に狭く、腹臥位でも5.6 mm と開大は認められなかった。このような症例では重力による効果が少なく、そのうえ大動脈の左側やや背側より食道が落ち込んでいる場合等では、逆に腹臥位で腫瘍が大動脈に近づく場合もあり得ると思われた。いずれにしろ動きがあるということは固定されていないことを示していると考えられるべきかもしれない。一方、Picus 角は全例腹臥位では90度以下となり、仰臥位と比べても10度以上の縮小を認めており、非常に有用な所見と思われた。fT3.5の2例では T-A distance または Picus 角のいずれかが体位によってもほとんど変化しないという結果であった。T-A distance の値だけみると1例はいずれも3 mm 以上を認めていることから T3 症例と診断されるが、実際は強固な癒着化で大動脈に固定されており、仰臥位—腹臥位間での動きの差をみることが重要と思われた。Picus 角も個々の値だけでは仰臥位で1例96度と90度以上を呈していたが、腹臥位では2例とも大きく90度を下回った。それに対し、fT4の3例では腫瘍と大動脈壁とは腫瘍の浸潤により完全に固定されているので T-A distance および Picus 角共に体位による変化は認められず、個々の値に関しても2例で仰臥位、腹臥位共に T-A distance は0 mm と介在する脂肪層は消失し、Picus 角は全て110度を超えていた。以上より、Picus 角については仰臥位よりも腹臥位 CT で評価すべきであり、それに仰臥位—腹臥位比較での動的な評価を加えることで T3、T3.5、T4 の細分化診断を含む深達度診断の精度向上は図れる可能性が示唆されたと考える。まだまだ症例が少なく、fT3 が5例、fT3.5が2例、fT4 が3例の検討のため、詳細な診断基準や T-A distance や Picus 角またはその体位による cut off 値を算出することはできない。しかし、現時点で我々が考える仰臥位—腹臥位 CT を用いた中下縦隔の局所進行 T3 食道癌症例の大動脈壁に対する深達度診断基準は図7に示す通りである。T3 腫瘍は、腹臥位における Picus 角 <90 度、仰臥位—腹臥位比較では Picus 角は腹臥位で縮小、T-A distance は延長または変化する。T3.5腫瘍は、腹臥位にて Picus 角 <90 度、仰臥位—腹臥位比較では Picus 角または T-A distance のいずれかが不変。T4 腫瘍は、腹臥位 CT において Picus 角 ≥ 90 度、仰臥位—腹臥位比較では Picus 角および T-A distance のいずれも不変。

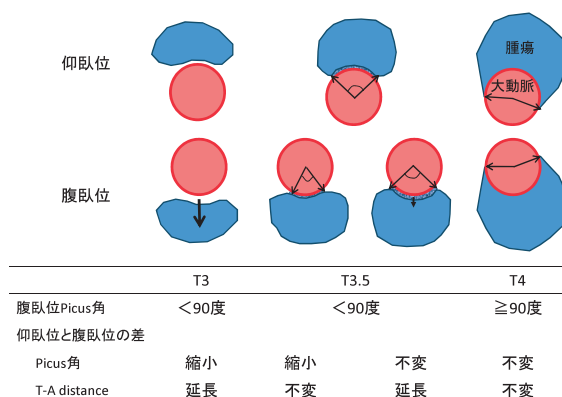


図7 仰臥位と腹臥位の重力差を利用した局所進行食道癌の大動脈壁に対する細分化深達度診断基準仮説

各々、T3 腫瘍は大動脈壁に固定されておらず自由度が高く、T3.5腫瘍は大動脈壁と線維化で半固定され、T4 腫瘍は腫瘍浸潤により大動脈壁に完全固定されているということを考えると上記の我々の考える診断基準ならびに重力を用いた腹臥位 CT による評価は合理的で診断精度向上に有用と考える。T4 診断だけに限っても、これまでの仰臥位造影 CT における Picus 角 ≥ 90 度でもって cT4 とする診断基準では5例が T4 とされるが、実際は3例であり、感度100%、特異度71.4%、精度80%で偽陽性を28.6%に認めた。今回の我々の診断基準はこの偽陽性率の低下に寄与するのではないかと期待する。今後更に症例を蓄積し、この診断基準の精度、妥当性を検証し、cut-off 値を含めた詳細な細分化深達度診断基準の確立を目指したいと考える。

次に術前/導入治療が深達度診断に及ぼす影響を検討した。T3の8例は元々大動脈壁との接触や固定がないため、腫瘍縮小により更に自由度は高まって診断は容易になると考えられる。治療後に大動脈との接触が消失した Picus 角=0度の症例は仰臥位 CT で3例に対し腹臥位 CT では4例で、残りの症例も腹臥位で仰臥位よりも値は縮小した。また、CRで腹臥位における重力の影響が減少した1例を除く治療効果 PR の症例は、全例仰臥位に比し腹臥位で T-A distance が延長した。腫瘍の壁外浸潤のない T3 症例では、治療の深達度診断に与える影響は少なく、逆に治療効果により明確な診断が可能と思われた。一方、治療前には Picus 角または T-A distance のいずれかで体位による変化を認めていた T3.5の3例は、治療後にはいずれにおいても変化を認めず、我々の考える治療前の深達度診断基準に照らすと cT4 に合致する大動脈壁に固定された腫瘍との画像所見を呈した。おそらくは大動脈壁近傍ま

で進展していた腫瘍細胞が化学療法や CRT による抗腫瘍効果で壊死し、それが線維組織に置換されることで、元々腫瘍周囲の炎症または浸潤による反応で大動脈壁間に認めていた線維性の癒合がより強固な癒痕組織となり大動脈壁との固定が強くなったと考える。このような所見の場合、治療効果による癒痕固定か、腫瘍の進行による浸潤固定かの鑑別は、GIF による腫瘍の主座と潰瘍底の深さ、CT における腫瘍縮小度、FDG-PET における腫瘍活性等に基づいた治療効果判定を参考に総合的に判断する必要がある。しかし、奏効例であると判断したとしても治療前の診断で cT4 が否定されていなければ手術適応には難渋する。その意味で、我々の考える治療前の T3.5 (borderline resectable tumor) と T4 を鑑別する診断基準の確立には精度の高い治療戦略の個別化や臨床試験における局所進行例に対する対象基準の統一に加え、治療後の手術適応の判断根拠に有用という点でも大きな意義があると考えられる。

以上、今回局所進行食道癌に対する深達度診断における精度の高い T3—T3.5—T4 の細分化診断の確立を目指し、我々の考案した仰臥位と腹臥位 CT における重力の方向を考慮した静的および動的な評価法と腫瘍と大動脈壁間の連続 CT 値測定による客観的評価法の導入の有用性を検討した。本評価法は、撮影体位を仰臥位から腹臥位に変えるだけで重力の方向の違いによる腫瘍の大動脈に対する動的な変化を評価することが可能であり、非常に簡便かつ CT のある全施設で施行可能で、そのうえ客観的評価も可能な期待できる検査法と考えられた。今後は症例を積み重ねて詳細な診断基準の確立とその精度、再現性の検証を進め、新たな診断基準としての確立を目指す予定である。

結 論

局所進行食道癌の cT4 (大動脈) 診断に関して、我々の考案した重力の方向を考慮した腹臥位造影 CT における Picus 角および腫瘍—大動脈間の距離 (T-A distance) 評価ならびに仰臥位と腹臥位における各測定値の変化を総合的に評価する新しい診断法は、従来の仰臥位造影 CT における Picus 角 ≥ 90 度に比しより正確に cT4 を診断できるだけでなく、cT3—cT3.5 (borderline resectable tumor)—cT4 の鑑別診断の可能性も示唆され、今後有望な深達度診断法になりうると考えられた。

本研究に対する利害関係は認めない。

文 献

1. Burmeister BH, et al. (2005) Surgery alone versus

chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomized controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 6: 659-668

2. Sjoquist KM, et al. (2011) Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 12: 681-692

3. Ando N, et al. (2012) A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 19: 68-74

4. 安田卓司ら (1995) 局所進行食道癌に対する FAP 療法の試み. *癌と化学療法* 22: 1538-1541

5. Akita H, et al. (2006) Clinical significance of the second cycle response to cisplatin-based chemotherapy as preoperative treatment for esophageal squamous cell carcinoma. *J Sur Oncol* 3: 401-409

6. Swisher SG, et al. (2002) Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123: 175-183

7. Tachimori Y, et al. (2009) Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 137: 49-54

8. Yamasaki M, et al. (2011) Multicenter phase I/II study of docetaxel, cisplatin and fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the esophagus. *Oncology* 80: 307-313

9. Nomura M, et al. (2015) Impact of docetaxel in addition to cisplatin and fluorouracil as neoadjuvant treatment for resectable stage III or T3 esophageal cancer: a propensity score-matched analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 76: 357-363

10. 安田卓司ら (2012) 局所進行食道癌に対する根治的放射線療法後のサルベージ手術. *手術* 66: 1815-1825

11. Watanabe M, et al. (2014) Outcomes of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil followed by esophagectomy in patients with resectable node-positive esophageal cancer. *Ann Surg Oncol* 21: 2838-2844

12. Ishikawa K, Nakamatsu K, Shiraishi O, Yasuda T, Nishimura Y (2015) Clinical results of definitive-dose (50Gy/25 fractions) preoperative chemoradiotherapy for unresectable esophageal cancer. *Int J Clin Oncol* 20: 531-537

13. Picus D, Balfe DM, Koehler RE, Roper CL, Owen JW (1983) Computed tomography in the staging of esophageal carcinoma. *Radiology* 146: 433-438

14. 嶋津 明ら (1986) 食道癌の胸部大動脈浸潤に対する CT 診断—経食道的気縦隔 CT の試み—. *日胸外会誌* 34: 1612-1616

15. Tsujimoto H, et al. (2013) Distance between the esophageal tumor and the aorta measured by using the

- contrast-enhanced attenuation on computed tomography for predicting this tumor invading aorta. *J Gastroenterol Hepatol* 28 : 297-302
16. Ball WS, Wicks JD, Mettler FA Jr (1980) Prone-supine change in organ position: CT demonstration. *Am J Roentgenol* 135 : 815-820
17. Wayman J, et al. (2001) Evaluation of local invasion by oesophageal carcinoma-a prospective study of prone computed tomography scanning. *Postgrad Med J* 77 : 181-184
18. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours (Uicc International Union Against Cancer) 7th edition*. Geneva: Wiley-Blackwell, 2009
19. 日本食道学会. 食道癌取扱い規約 第10版補訂版. 東京: 金原出版, 2008
20. Date H, et al. (1990) Assessment of adventitial involvement of esophageal carcinoma by endoscopic ultrasonography. *Surg Endosc* 4 : 195-197
21. Flamen P, et al. (2000) Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 18 : 3202-3210
22. Laterza E, et al. (1999) Endoscopic ultrasonography in the staging of esophageal carcinoma after preoperative radiotherapy and chemotherapy. *Ann Thorac Surg* 67 : 1466-1469
23. 安田卓司, 今本治彦, 塩崎 均 (2008) 食道癌診断 進行度診断. *日外会誌* 109 : 3-9
24. 奥田逸子ら (2000) 胸部食道進行癌の進行度診断 放射線診断. *消化器外科* 23 : 979-987